Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 18 del 23 gennaio 1997 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

PARTE PRIMA **Roma - Giovedì, 23 gennaio 1997** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 13

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «TAXOTERE - Docetaxel».

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «TAXOTERE - Docetaxel»

Con decisione della Commissione Europea n. C (96) 2743 dell'8 ottobre 1996, notificata alla Repubblica italiana il 9 ottobre 1996, pervenuta a questa Amministrazione in data 30 ottobre 1996, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale TAXOTERE - Docetaxel iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/95/002/001-002 è stata così modificata:

l'allegato I (Riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituto con l'allegato I della predetta decisione;

l'allegato III (Etichettatura e foglio illustrativo) è sostituito con l'allegato III della predetta decisione.

ALLEGATO I

ALLEGATO I

RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconi monodose di TAXOTERE® contenenti docetaxel in forma di triidrato, corrispondente a 20 mg di docetaxel (anidro), in 0,5 ml di polisorbato 80. La soluzione viscosa contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per infusione - Soluzione per uso parenterale da diluire.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE.

TAXOTERE® (docetaxel) è indicato per il trattamento in monoterapia di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico:

a) resistenti o con recidiva dopo una precedente chemioterapia citotossica.

b) con recidiva durante una terapia citotossica adiuvante.

La terapia citotossica precedente deve includere un antraciclina.

L'utilizzo di docetaxel deve essere limitato a reparti specializzati nella somministrazione di terapie citotossiche e la sua somministrazione deve essere effettuata sotto il controllo di un oncologo specializzato.

4.2. POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE

DOSAGGIO RACCOMANDATO:

Il dosaggio raccomandato di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m² in infusione endovenosa di un'ora ogni tre settimane (si veda "ISTRUZIONI E MODALITA' D'USO"). I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, specialmente durante la prima e la seconda infusione di docetaxel, a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO").
Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità.

ADATTAMENTO DELLA POSOLOGIA DURANTE IL TRATTAMENTO:

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è $\geq$ 1500 cellule/mm³. Nei pazienti in corso di terapia con docetaxel in cui compaia una neutropenia febbrile, una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o ingravescenti, o neuropatia periferica grave, il dosaggio di docetaxel deve essere ridotto da 100 mg/m² a 75 mg/m². Se le suddette reazioni dovessero persistere con un dosaggio di 75 mg/m², il dosaggio deve essere ridotto da 75 mg/m² a 55 mg/m² o si deve interrompere la terapia.

POPOLAZIONI PARTICOLARI:

Pazienti con insufficienza epatica:
Sulla base dei dati farmacocinetici, in pazienti che presentino contemporaneamente aumento delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori a 1,5 volte il limite superiore del normale intervallo (LSN) e di fosfatasi alcalina superiore di 2,5 volte LSN, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m^2 (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO" e "PROPRIETA' FARMACOCINETICHE"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina superiori al LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN associati a valori di fosfatasi alcalina superiori di 6 volte il LSN, non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e il docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Bambini: La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nei bambini non è stata ancora accertata.

Anziani: Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

4.3. CONTROINDICAZIONI

Il docetaxel è controindicato nei pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità al farmaco o al polisorbato 80.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili <1500 cellule/mm^3.

Il docetaxel non deve assolutamente essere usato dalle donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave, in mancanza di dati disponibili (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO" e "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

4.4. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

Gravi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da ipotensione, broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono comparse approssimativamente nel 5,3 % dei pazienti in terapia con docetaxel.

EMATOLOGIA

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 8 giorni (valore mediano) ma nei pazienti trattati precedentemente a forti dosi questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finchè il valore dei neutrofili non ritorni $\geq$ a 1500 cellule/mm^3 (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

In caso di grave neutropenia (< 500 cellule/mm^3 per sette giorni o più) nel corso di un ciclo di docetaxel, si raccomanda di ridurre la dose nei successivi cicli terapeutici o di adottare appropriate misure sintomatiche.

REAZIONI DI IPERSENSIBILITA

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

REAZIONI CUTANEE

E' stato osservato eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmo delle mani e pianta dei piedi) con edema seguito da desquamazione. Sintomi gravi quali eruzioni seguite da desquamazione che hanno portato alla interruzione o alla sospensione del trattamento con docetaxel sono state osservate nel 5,9% dei pazienti (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE"). Non é stata osservata epidermolisi bollosa.

RITENZIONE DI LIQUIDI

Se non controindicati, una premedicazione con corticosteroidi orali quali ad esempio desametazone 16 mg al giorno (es. 8 mg BID) per 5 giorni a partire dal giorno precedente la somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi, così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").
I pazienti con grave ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

PAZIENTI CON DISFUNZIONI EPATICHE

In pazienti trattati con docetaxel a dosi di 100 mg/m^2 che abbiano valori delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori di 1,5 volte il LSN unitamente ad aumento della fosfatasi alcalina di 2,5 volte il LSN è alto il rischio di sviluppare gravi reazioni avverse quali morte tossica, compresa sepsi ed emorragia gastrointestinale che può risultare fatale, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatiti e astenia. Pertanto nei pazienti con dati di funzionalità epatica elevati la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m2 e gli esami di controllo della funzionalità epatica devono essere condotti prima del trattamento e prima di ogni ciclo (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). Nei pazienti che abbiano valori sierici di bilirubina > LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN unitamente a fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

SISTEMA NERVOSO

Una neurotossicità periferica grave è stata osservata nel 4,1% dei pazienti e richiede una riduzione della dose (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

ALTRO

Devono essere adottate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo la sua sospensione.

4.5. INTERAZIONI

Non vi sono studi eseguiti ad hoc per valutare le interazioni farmacologiche del docetaxel.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla somministrazione contemporanea di composti inducenti o inibenti il citocromo P450 3A o che vengano da questo metabolizzati (e possano perciò' inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Di conseguenza usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali farmaci per il rischio potenziale di interazioni importanti.

Il docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione in vivo tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni in vitro tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desametazone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame della digitossina.

4.6. USO IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Non sono stati effettuati studi nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri farmaci citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide. Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se sia escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

4.7. EFFETTI SULLA GUIDA E SULL'USO DI MACCHINE

E' improbabile che docetaxel abbia influenza sulla capacità di guidare o di utilizzare macchine.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

La valutazione delle reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di docetaxel è stata effettuata su 1312 pazienti con test di funzionalità epatica nella norma prima del trattamento, che hanno assunto il farmaco alla dose iniziale programmata di 100 mg/m2 in infusione endovenosa di un'ora indipendentemente dalla premedicazione. Questi pazienti sono stati reclutati in 36 studi clinici eseguiti in Europa e Nord America (514 con tumore alla mammella, 798 con altri tipi di tumore).

EMATOLOGIA

La reazione avversa più frequentemente comparsa nel corso del trattamento con docetaxel (in pazienti non trattati con G-CSF) era la neutropenia, reversibile e non cumulativa. La mediana del nadir era di 7 giorni e la durata mediana di neutropenia grave (< 500 cellule/mm^3) era di 7 giorni. Una neutropenia grave è comparsa nel 56,4% dei cicli (76,4% dei pazienti) e la sua durata è stata superiore a 7 giorni nel 3,5% dei cicli valutabili.

Nel 11,8% dei pazienti (3% dei cicli) alla neutropenia (< 500 cellule/mm^3) era associata febbre e si sono osservate infezioni gravi associate ad una conta dei neutrofili <500 cellule/mm3 nel 4,6% dei pazienti (1,2% dei cicli). Nel 20% dei pazienti (6% dei cicli) sono stati descritti episodi infettivi, gravi (tra cui sepsi e polmonite) nel 5,7% dei pazienti (1,4% dei cicli) e fatali in circa l'1,7% dei pazienti.

Trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm^3) è stata riportata nel 7,8% dei pazienti. Nel 2,4% dei pazienti sono stati riportati episodi di sanguinamento che raramente erano associati ad una

trombocitopenia grave (< 50.000 cellule/mm^3).
Nel 90,4% dei pazienti è stata osservata anemia (< 11 g/dl), grave nel 8,9% dei casi (< 8 g/dl).

REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ

Reazioni di ipersensibilità, solitamente da lievi a moderate, sono comparse nel 25,9% dei pazienti (9,4% dei cicli) entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel.
I sintomi più frequentemente descritti sono stati vampate, esantema con o senza prurito, difficoltà di respiro, mal di schiena, dispnea e reazioni febbrili da farmaco o brividi.

Reazioni gravi caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono state osservate nel 5,3% dei pazienti. Queste reazioni si sono risolte con la sospensione del trattamento e una appropriata terapia.

REAZIONI CUTANEE

Nel 56,6% dei casi si sono osservate reazioni cutanee reversibili generalmente da lievi a moderate. Il 73% delle stesse sono risultate reversibili entro 21 giorni. Queste risultavano caratterizzate da un esantema con eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani, ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni generalmente comparivano entro una settimana dall'infusione di docetaxel, scomparivano prima della successiva infusione e non erano invalidanti. Meno frequentemente (5,9% dei casi) sono stati riportati sintomi gravi, come eruzione seguita da desquamazione, che raramente hanno comportato l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel.
Nel 27,9% dei pazienti sono stati riportati disturbi ungueali, caratterizzati da ipo od iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi (2,6% dei casi).

RITENZIONE DI LIQUIDI

E' stata osservata ritenzione di liquidi nel 50% (5,3% grave) dei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione suggerita in confronto all'81,6% (22,4% grave) dei pazienti senza premedicazione.
Sono state riportate reazioni quali edema periferico e meno frequentemente versamento pleurico, versamento pericardico, ascite, lacrimazione con o senza congiuntivite ed aumento ponderale. L'edema periferico inizia generalmente agli arti inferiori e può divenire generalizzato con un aumento ponderale di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa sia per incidenza che per gravità. L'insorgenza di ritenzione di liquidi moderata o grave è ritardata (dose cumulativa mediana: 745,6 mg/m^2), nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione in confronto ai pazienti senza premedicazione (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m^2), tuttavia è stata riportata anche in alcuni pazienti durante i primi cicli di terapia. La sospensione del trattamento è stata necessaria nel 2% dei pazienti che hanno ricevuto premedicazione come raccomandato. Il tempo mediano di reversibilità della ritenzione di liquidi è stato di 29 settimane (da 0 a 42 + settimane) nei pazienti con idonea premedicazione.
La ritenzione dei liquidi non è stata accompagnata da episodi acuti di oliguria o ipotensione.
Raramente la disidratazione è risultata associata a ritenzione di liquidi.

APPARATO DIGERENTE

Effetti gastroenterici, come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, sono stati osservati nel 40,5%, 24,5%, 40,6% e 7,3% rispettivamente dei casi trattati, con un'incidenza di reazioni gravi del 4%, 3%, 4% e 1% rispettivamente.
Anoressia è stata osservata nel 16,8% dei pazienti e raramente è risultata grave. Costipazione è stata osservata nel 9,3% dei casi (0,2% grave). Stomatiti ed esofagiti sono state riportate rispettivamente nel 41,8% (5,3% grave) e 1% (0,4% grave) dei pazienti.
Emorragia gastrointestinale è stata osservata nell'1,4% dei pazienti (0,3% grave).

SISTEMA NERVOSO

Nel 45,9% dei pazienti sono comparsi sintomi neurosensitivi da lievi a moderati quali parestesia, disestesia o dolore compreso quello di tipo urente, che sono stati considerati gravi nel 4,1% dei casi.

Sintomi neuromotori, caratterizzati principalmente da debolezza, sono stati osservati nel 13,8% dei pazienti ed erano gravi solo nel 4% dei casi.

I sintomi scomparivano spontaneamente entro 3 mesi nel 35,3% dei pazienti per i quali sono disponibili dati di neurotossicità.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Nel 3,8% dei pazienti è comparsa ipotensione che ha richiesto una terapia nello 0,7% dei casi. Nel 4,1% dei pazienti sono comparsi disturbi del ritmo, gravi nello 0,7% dei casi. Altre reazioni cardiovascolari clinicamente significative comprendono ipertensione (2,4%) o insufficienza cardiaca (0,46%); la correlazione tra questi eventi e la somministrazione di docetaxel non è stata chiaramente dimostrata.

REAZIONI NEL SITO DI INFUSIONE

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi, sono comparse nel 5,6% dei pazienti e consistevano in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravaso e rigonfiamento venoso.

FEGATO

Aumento di ASAT, ALAT, bilirubinemia e fosfatasi alcalina maggiori di 2.5 volte i limiti superiori della norma sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti.

ALTRI EFFETTI

Alopecia è stata osservata nel 79% dei pazienti, ma e stata considerata grave solo nel 67%. L'alopecia era reversibile nel 13% dei pazienti per i quali sono disponibili i dati; il tempo mediano di recupero e stato di 22 settimane dopo l'iniziale perdita di capelli. Astenia è stata osservata nel 62,6% dei pazienti, grave nell'11,2% dei casi. Artralgie e mialgie generalmente di grado lieve o moderato sono state osservate nell'8,6% e 20% dei pazienti rispettivamente.

Dispnea è stata riportata nel 16,1% (2,7% grave) dei pazienti ed è risultata frequentemente associata a reazioni acute di ipersensibilità, infezioni respiratorie e interessamento tumorale dei polmoni. Dolore generalizzato o localizzato è stato osservato nel 16,5% dei pazienti, grave nello 0,8% dei casi. Dolore toracico è stato osservato nel 4,5% dei pazienti (0,4% grave) senza alcun coinvolgimento cardiaco o respiratorio.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Sono stati riportati due casi di sovradosaggio. Un paziente ha ricevuto 150 mg/m2 e un altro 200 mg/m^2 in un'ora di infusione. In entrambi si sono osservate grave neutropenia, lieve astenia, reazioni cutanee e lieve parestesia che sono totalmente regredite.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in una unità specializzata e le funzioni vitali strettamente controllate. Non si conosce un antidoto per il sovradosaggio di docetaxel. Le principali precoci complicazioni del sovradosaggio dovrebbero consistere in depressione midollare, neurotossicità periferica e mucosite.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

5.1. PROPRIETA FARMACODINAMICHE

Gruppo farmacoterapeutico: farmaco antineoplastien, Codice ATC: L01CD.

5.1.1. DATI PRECLINICI

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e inibisce la loro disaggregazione, portando così ad una notevole diminuzione di tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Il docetaxel *in vitro* spezza il sistema microtubulare cellulare che è essenziale per funzioni vitali della cellula quali la mitosi e l'interfase.

Il docetaxel *in vitro* è citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge concentrazioni intra-cellulari elevate e durature. Inoltre docetaxel è attivo su alcune linee cellulari (ma non tutte) esprimenti un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. *In vivo*, docetaxel ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati, indipendentemente dallo schema posologico.

5.1.2. DATI CLINICI

TUMORE DELLA MAMMELLA

Sei studi di Fase II sono stati condotti in pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. Un totale di 117 pazienti non hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente non trattati) mentre i 111 pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente trattati) comprendevano 83 pazienti nei quali il tumore è progredito durante la terapia con antraciclina (antraciclino-resistenti). In questi studi clinici il docetaxel è stato somministrato alla dose di 100 mg/m2 per infusione della durata di un'ora ogni tre settimane.

La percentuale totale di risposta (PTR) é stata del 56% nei pazienti resistenti alle antracicline con un 4,4% di risposte complete (RC). Un 46% di PTR é stato osservato nei pazienti refrattari alla antracicline, con un 7,3% di RC. La durata mediana della risposta é stata di 27 settimane nei pazienti resistenti alle antracicline e di 28 settimane nei pazienti refrattari alle antracicline. Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 11 mesi nei pazienti resistenti alle antracicline.

E' stato osservato un più alto tasso di risposta nei pazienti con metastasi viscerali, 53,1% nel sottogruppo dei 49 pazienti resistenti alle antracicline.

Un tasso di risposta significativo del 40% è stato osservato in pazienti con metastasi epatiche e del 63,2% in pazienti con tumori dei tessuti molli.

Tuttavia, data la mancanza di studi clinici comparativi randomizzati, non é ancora stato stabilito l'esatto rapporto rischio/beneficio.

5.2. CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m^2 in studi di Fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α, β e γ rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m2 per infusione di

un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 mcg/ml, con una corrispondente AUC di 4.6 h.mcg/ml. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m^2 e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Uno studio con ^{14}C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole di prodotto immodificato.
Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di Fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n=23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata disfunzione epatica (ALAT, ASAT > 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina > 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE"). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

5.3. DATI PRECLINICI DI TOLLERABILITA

La potenzialità cancerogenica di docetaxel non è stata studiata.

Il docetaxel si è dimostrato mutageno nel test *in vitro* di aberrazione cromosomiale in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non è mutageno nel test di Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono consistenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Reazioni avverse sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ECCIPIENTI

Ogni ml di soluzione di docetaxel contiene 40 mg di docetaxel anidro e 1040 mg di polisorbato 80. Ogni ml di solvente contiene etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. INCOMPATIBILITA

Non note.

6.3. DURATA DI STABILITA

I flaconi integri di TAXOTERE® concentrato per infusione devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa. La stabilità in queste condizioni è di 12 mesi per TAXOTERE® 20 mg. Il congelamento non altera il prodotto.

6.4. SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

I flaconi integri devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa.

6.5. CARATTERISTICHE E CAPACITA DEL CONTENITORE

Flaconcino di TAXOTERE® 20 mg

Il flaconcino di TAXOTERE® 20 mg, ha una capacità di 7 ml, e in vetro chiaro con una capsula verde rimovibile.
Il flaconcino di TAXOTERE® 20 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
Ogni flaconcino di TAXOTERE® 20 mg contiene 0,59 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 23,6 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE® per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE®, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 20 mg per flaconcino.

Flaconcino di solvente per TAXOTERE ® 20 mg

Il solvente per TAXOTERE® 20 mg è contenuto in un flaconcino di 7 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
Il solvente per TAXOTERE® 20 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE® 20 mg contiene 1,83 ml di soluzione. Questo volume e stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE® 20 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE® 20 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

TAXOTERE® (Docetaxel) 20 mg

Ogni blister contiene un flacone monodose di TAXOTERE® (docetaxel) equivalente a 20 mg di docetaxel (anidro) in 0,5 ml di polisorbato (volume effettivo: 23,6 mg/0,59 ml) e una singola fiala di solvente per TAXOTERE® contenente 1,83 ml di etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.6. ISTRUZIONI E MODALITA D'USO

RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE® è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di TAXOTERE® (10 mg docetaxel/ml)

Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE® necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.
Usando una siringa graduata con ago aspirare l'intero contenuto del flaconcino di TAXOTERE®
Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE®.

Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini di soluzione prediluita per mezzo di una siringa graduata con ago.
Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.
Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il piu presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione perfusionale di TAXOTERE® deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

MODALITÀ DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE® devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

7. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron,
92165 Antony Cedex
Francia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/002/001

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

27 Novembre 1995

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconi monodose di TAXOTERE® contenenti docetaxel in forma di triidrato, corrispondente a 80 mg di docetaxel (anidro), in 2,0 ml di polisorbato 80. La soluzione viscosa contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per infusione - Soluzione per uso parenterale da diluire.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

TAXOTERE® (docetaxel) è indicato per il trattamento in monoterapia di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico:

a) resistenti o con recidiva dopo una precedente chemioterapia citotossica.

b) con recidiva durante una terapia citotossica adiuvante.

La terapia citotossica precedente deve includere un antraciclina.

L'utilizzo di docetaxel deve essere limitato a reparti specializzati nella somministrazione di terapie citotossiche e la sua somministrazione deve essere effettuata sotto il controllo di un oncologo specializzato.

4.2. POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE

DOSAGGIO RACCOMANDATO:

Il dosaggio raccomandato di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m² in infusione endovenosa di un'ora ogni tre settimane (si veda "ISTRUZIONI E MODALITA' D'USO"). I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, specialmente durante la prima e la seconda infusione di docetaxel, a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO"). Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità.

ADATTAMENTO DELLA POSOLOGIA DURANTE IL TRATTAMENTO:

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è $\geq$ 1500 cellule/mm³. Nei pazienti in corso di terapia con docetaxel in cui compaia una neutropenia febbrile, una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o ingravescenti, o neuropatia periferica grave, il dosaggio di docetaxel deve essere ridotto da 100 mg/m² a 75 mg/m². Se le suddette reazioni dovessero persistere con un dosaggio di 75 mg/m², il dosaggio deve essere ridotto da 75 mg/m² a 55 mg/m² o si deve interrompere la terapia.

POPOLAZIONI PARTICOLARI:

Pazienti con insufficienza epatica:
Sulla base dei dati farmacocinetici, in pazienti che presentino contemporaneamente aumento delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori a 1,5 volte il limite superiore del normale intervallo (LSN) e di fosfatasi alcalina superiore di 2,5 volte LSN, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m^2 (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO" e "PROPRIETA' FARMACOCINETICHE"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina superiori al LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN associati a valori di fosfatasi alcalina superiori di 6 volte il LSN, non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e il docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Bambini: La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nei bambini non è stata ancora accertata.

Anziani: Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

4.3. CONTROINDICAZIONI

Il docetaxel è controindicato nei pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità al farmaco o al polisorbato 80.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili <1500 cellule/mm^3.

Il docetaxel non deve assolutamente essere usato dalle donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave, in mancanza di dati disponibili (si veda "SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO" e "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

4.4. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametazone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

Gravi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da ipotensione, broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono comparse approssimativamente nel 5,3 % dei pazienti in terapia con docetaxel.

EMATOLOGIA

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 8 giorni (valore mediano) ma nei pazienti trattati precedentemente a forti dosi questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finchè il valore dei neutrofili non ritorni $\geq$ a 1500 cellule/mm^3 (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

In caso di grave neutropenia (< 500 cellule/mm^3 per sette giorni o più) nel corso di un ciclo di docetaxel, si raccomanda di ridurre la dose nei successivi cicli terapeutici o di adottare appropriate misure sintomatiche.

REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

REAZIONI CUTANEE

E' stato osservato eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmo delle mani e pianta dei piedi) con edema seguito da desquamazione. Sintomi gravi quali eruzioni seguite da desquamazione che hanno portato alla interruzione o alla sospensione del trattamento con docetaxel sono state osservate nel 5,9% dei pazienti (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE"). Non é stata osservata epidermolisi bollosa.

RITENZIONE DI LIQUIDI

Se non controindicati, una premedicazione con corticosteroidi orali quali ad esempio desametazone 16 mg al giorno (es. 8 mg BID) per 5 giorni a partire dal giorno precedente la somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi, così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").
I pazienti con grave ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

PAZIENTI CON DISFUNZIONI EPATICHE

In pazienti trattati con docetaxel a dosi di 100 mg/m^2 che abbiano valori delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori di 1,5 volte il LSN unitamente ad aumento della fosfatasi alcalina di 2,5 volte il LSN è alto il rischio di sviluppare gravi reazioni avverse quali morte tossica, compresa sepsi ed emorragia gastrointestinale che può risultare fatale, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatiti e astenia. Pertanto nei pazienti con dati di funzionalità epatica elevati la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m2 e gli esami di controllo della funzionalità epatica devono essere condotti prima del trattamento e prima di ogni ciclo (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). Nei pazienti che abbiano valori sierici di bilirubina > LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN unitamente a fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

SISTEMA NERVOSO

Una neurotossicità periferica grave è stata osservata nel 4,1% dei pazienti e richiede una riduzione della dose (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE").

ALTRO

Devono essere adottate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo la sua sospensione.

4.5. INTERAZIONI

Non vi sono studi eseguiti ad hoc per valutare le interazioni farmacologiche del docetaxel.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla somministrazione contemporanea di composti inducenti o inibenti il citocromo P450 3A o che vengano da questo metabolizzati (e possano perciò' inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Di conseguenza usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali farmaci per il rischio potenziale di interazioni importanti.

Il docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione in vivo tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni in vitro tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desametazone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame della digitossina.

4.6. USO IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Non sono stati effettuati studi nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri farmaci citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide. Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se sia escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

4.7. EFFETTI SULLA GUIDA E SULL'USO DI MACCHINE

E' improbabile che docetaxel abbia influenza sulla capacità di guidare o di utilizzare macchine.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

La valutazione delle reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di docetaxel è stata effettuata su 1312 pazienti con test di funzionalità epatica nella norma prima del trattamento, che hanno assunto il farmaco alla dose iniziale programmata di 100 mg/m^2 in infusione endovenosa di un'ora indipendentemente dalla premedicazione. Questi pazienti sono stati reclutati in 36 studi clinici eseguiti in Europa e Nord America (514 con tumore alla mammella, 798 con altri tipi di tumore).

EMATOLOGIA

La reazione avversa più frequentemente comparsa nel corso del trattamento con docetaxel (in pazienti non trattati con G-CSF) era la neutropenia, reversibile e non cumulativa. La mediana del nadir era di 7 giorni e la durata mediana di neutropenia grave (< 500 cellule/mm^3) era di 7 giorni. Una neutropenia grave è comparsa nel 56,4% dei cicli (76,4% dei pazienti) e la sua durata è stata superiore a 7 giorni nel 3,5% dei cicli valutabili.

Nel 11,8% dei pazienti (3% dei cicli) alla neutropenia (< 500 cellule/mm3) era associata febbre e si sono osservate infezioni gravi associate ad una conta dei neutrofili <500 cellule/mm3 nel 4,6% dei pazienti (1,2% dei cicli). Nel 20% dei pazienti (6% dei cicli) sono stati descritti episodi infettivi, gravi (tra cui sepsi e polmonite) nel 5,7% dei pazienti (1,4% dei cicli) e fatali in circa l'1,7% dei pazienti.

Trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm3) è stata riportata nel 7,8% dei pazienti. Nel 2,4% dei pazienti sono stati riportati episodi di sanguinamento che raramente erano associati ad una trombocitopenia grave (< 50.000 cellule/mm3).
Nel 90,4% dei pazienti è stata osservata anemia (< 11 g/dl), grave nel 8,9% dei casi (< 8 g/dl).

REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ

Reazioni di ipersensibilità, solitamente da lievi a moderate, sono comparse nel 25,9% dei pazienti (9,4% dei cicli) entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel. I sintomi più frequentemente descritti sono stati vampate, esantema con o senza prurito, difficoltà di respiro, mal di schiena, dispnea e reazioni febbrili da farmaco o brividi.

Reazioni gravi caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono state osservate nel 5,3% dei pazienti. Queste reazioni si sono risolte con la sospensione del trattamento e una appropriata terapia.

REAZIONI CUTANEE

Nel 56,6% dei casi si sono osservate reazioni cutanee reversibili generalmente da lievi a moderate. Il 73% delle stesse sono risultate reversibili entro 21 giorni. Queste risultavano caratterizzate da un esantema con eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani, ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni generalmente comparivano entro una settimana dall'infusione di docetaxel, scomparivano prima della successiva infusione e non erano invalidanti. Meno frequentemente (5,9% dei casi) sono stati riportati sintomi gravi, come eruzione seguita da desquamazione, che raramente hanno comportato l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel.

Nel 27,9% dei pazienti sono stati riportati disturbi ungueali, caratterizzati da ipo od iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi (2,6% dei casi).

RITENZIONE DI LIQUIDI

E' stata osservata ritenzione di liquidi nel 50% (5,3% grave) dei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione suggerita in confronto all'81,6% (22,4% grave) dei pazienti senza premedicazione.
Sono state riportate reazioni quali edema periferico e meno frequentemente versamento pleurico, versamento pericardico, ascite, lacrimazione con o senza congiuntivite ed aumento ponderale. L'edema periferico inizia generalmente agli arti inferiori e può divenire generalizzato con un aumento ponderale di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa sia per incidenza che per gravità. L'insorgenza di ritenzione di liquidi moderata o grave è ritardata (dose cumulativa mediana: 745,6 mg/m^2), nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione in confronto ai pazienti senza premedicazione (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m^2), tuttavia è stata riportata anche in alcuni pazienti durante i primi cicli di terapia. La sospensione del trattamento è stata necessaria nel 2% dei pazienti che hanno ricevuto premedicazione come raccomandato. Il tempo mediano di reversibilità della ritenzione di liquidi è stato di 29 settimane (da 0 a 42 + settimane) nei pazienti con idonea premedicazione.
La ritenzione dei liquidi non è stata accompagnata da episodi acuti di oliguria o ipotensione.
Raramente la disidratazione è risultata associata a ritenzione di liquidi.

APPARATO DIGERENTE

Effetti gastroenterici, come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, sono stati osservati nel 40,5%, 24,5%, 40,6% e 7,3% rispettivamente dei casi trattati, con un'incidenza di reazioni gravi del 4%, 3%, 4% e 1% rispettivamente.
Anoressia è stata osservata nel 16,8% dei pazienti e raramente è risultata grave. Costipazione è stata osservata nel 9,3% dei casi (0,2% grave). Stomatiti ed esofagiti sono state riportate rispettivamente nel 41,8% (5,3% grave) e 1% (0,4% grave) dei pazienti.

Emorragia gastrointestinale è stata osservata nell'1,4% dei pazienti (0,3% grave).

SISTEMA NERVOSO

Nel 45,9% dei pazienti sono comparsi sintomi neurosensitivi da lievi a moderati quali parestesia, disestesia o dolore compreso quello di tipo urente, che sono stati considerati gravi nel 4,1% dei casi.

Sintomi neuromotori, caratterizzati principalmente da debolezza, sono stati osservati nel 13,8% dei pazienti ed erano gravi solo nel 4% dei casi.

I sintomi scomparivano spontaneamente entro 3 mesi nel 35,3% dei pazienti per i quali sono disponibili dati di neurotossicità.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Nel 3,8% dei pazienti è comparsa ipotensione che ha richiesto una terapia nello 0,7% dei casi. Nel 4,1% dei pazienti sono comparsi disturbi del ritmo, gravi nello 0,7% dei casi. Altre reazioni cardiovascolari clinicamente significative comprendono ipertensione (2,4%) o insufficienza cardiaca (0,46%); la correlazione tra questi eventi e la somministrazione di docetaxel non è stata chiaramente dimostrata.

REAZIONI NEL SITO DI INFUSIONE

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi, sono comparse nel 5,6% dei pazienti e consistevano in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravaso e rigonfiamento venoso.

FEGATO

Aumento di ASAT, ALAT, bilirubinemia e fosfatasi alcalina maggiori di 2.5 volte i limiti superiori della norma sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti.

ALTRI EFFETTI

Alopecia è stata osservata nel 79% dei pazienti, ma e stata considerata grave solo nel 67%. L'alopecia era reversibile nel 13% dei pazienti per i quali sono disponibili i dati; il tempo mediano di recupero e stato di 22 settimane dopo l'iniziale perdita di capelli. Astenia è stata osservata nel 62,6% dei pazienti, grave nell'11,2% dei casi. Artralgie e mialgie generalmente di grado lieve o moderato sono state osservate nell'8,6% e 20% dei pazienti rispettivamente.

Dispnea è stata riportata nel 16,1% (2,7% grave) dei pazienti ed è risultata frequentemente associata a reazioni acute di ipersensibilità, infezioni respiratorie e interessamento tumorale dei polmoni. Dolore generalizzato o localizzato è stato osservato nel 16,5% dei pazienti, grave nello 0,8% dei casi. Dolore toracico è stato osservato nel 4,5% dei pazienti (0,4% grave) senza alcun coinvolgimento cardiaco o respiratorio.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Sono stati riportati due casi di sovradosaggio. Un paziente ha ricevuto 150 mg/m^2 e un altro 200 mg/m^2 in un'ora di infusione. In entrambi si sono osservate grave neutropenia, lieve astenia, reazioni cutanee e lieve parestesia che sono totalmente regredite.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in una unità specializzata e le funzioni vitali strettamente controllate. Non si conosce un antidoto per il sovradosaggio di docetaxel. Le principali precoci complicazioni del sovradosaggio dovrebbero consistere in depressione midollare, neurotossicità periferica e mucosite.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

5.1. PROPRIETA FARMACODINAMICHE

Gruppo farmacoterapeutico: farmaco antineoplastien, Codice ATC: L01CD.

5.1.1. DATI PRECLINICI

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e inibisce la loro disaggregazione, portando così ad una notevole diminuzione di tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Il docetaxel *in vitro* spezza il sistema microtubulare cellulare che è essenziale per funzioni vitali della cellula quali la mitosi e l'interfase.
Il docetaxel *in vitro* è citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge concentrazioni intra-cellulari elevate e durature. Inoltre docetaxel è attivo su alcune linee cellulari (ma non tutte) esprimenti un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. *In vivo*, docetaxel ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati, indipendentemente dallo schema posologico.

5.1.2 DATI CLINICI

TUMORE DELLA MAMMELLA

Sei studi di Fase II sono stati condotti in pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. Un totale di 117 pazienti non hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente non trattati) mentre i 111 pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente trattati) comprendevano 83 pazienti nei quali il tumore è progredito durante la terapia con antraciclina (antraciclino-resistenti). In questi studi clinici il docetaxel è stato somministrato alla dose di 100 mg/m^2 per infusione della durata di un'ora ogni tre settimane.

La percentuale totale di risposta (PTR) é stata del 56% nei pazienti resistenti alle antracicline con un 4,4% di risposte complete (RC). Un 46% di PTR é stato osservato nei pazienti refrattari alla antracicline, con un 7,3% di RC. La durata mediana della risposta é stata di 27 settimane nei pazienti resistenti alle antracicline e di 28 settimane nei pazienti refrattari alle antracicline. Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 11 mesi nei pazienti resistenti alle antracicline.

E' stato osservato un più alto tasso di risposta nei pazienti con metastasi viscerali, 53,1% nel sottogruppo dei 49 pazienti resistenti alle antracicline.

Un tasso di risposta significativo del 40% è stato osservato in pazienti con metastasi epatiche e del 63,2% in pazienti con tumori dei tessuti molli.

Tuttavia, data la mancanza di studi clinici comparativi randomizzati, non é ancora stato stabilito l'esatto rapporto rischio/beneficio.

5.2. CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m^2 in studi di Fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α, β e γ rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m^2 per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 mcg/ml, con una corrispondente

AUC di 4.6 h.mcg/ml. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m² e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Uno studio con ^{14}C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole di prodotto immodificato.

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di Fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n=23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata disfunzione epatica (ALAT, ASAT > 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina > 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (si veda "POSOLOGIA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE"). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

5.3. DATI PRECLINICI DI TOLLERABILITA

La potenzialità cancerogenica di docetaxel non è stata studiata.

Il docetaxel si è dimostrato mutageno nel test *in vitro* di aberrazione cromosomiale in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non è mutageno nel test di Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono consistenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Reazioni avverse sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ECCIPIENTI

Ogni ml di soluzione di docetaxel contiene 40 mg di docetaxel anidro e 1040 mg di polisorbato 80.
Ogni ml di solvente contiene etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. INCOMPATIBILITA

Non note.

6.3. DURATA DI STABILITA

I flaconi integri di TAXOTERE® concentrato per infusione devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa. La stabilità in queste condizioni è di 15 mesi per TAXOTERE® 80 mg. Il congelamento non altera il prodotto.

6.4. SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

I flaconi integri devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa.

6.5. CARATTERISTICHE E CAPACITA DEL CONTENITORE

Flaconcino di TAXOTERE® 80 mg

Il flaconcino di TAXOTERE® 80 mg, ha una capacità di 15 ml, è in vetro chiaro con una capsula rossa rimovibile.
Il flaconcino di TAXOTERE® 80 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
Ogni flaconcino di TAXOTERE® 80 mg contiene 2,36 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 94,4 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE® per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE® , il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 80 mg per flaconcino.

Flaconcino di solvente per TAXOTERE ® 80 mg

Il solvente per TAXOTERE® 80 mg è contenuto in un flaconcino di 15 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
Il solvente per TAXOTERE® 80 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE® 80 mg contiene 7,33 ml di soluzione. Questo volume e stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE® 80 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE® 80 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

TAXOTERE® (Docetaxel) 80 mg

Ogni blister contiene un flacone monodose di TAXOTERE® (docetaxel) equivalente a 80 mg di docetaxel (anidro) in 2,0 ml di polisorbato (volume effettivo: 94,4 mg/2,36 ml) e una singola fiala di solvente per TAXOTERE® contenente 7,33 ml di etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.6. ISTRUZIONI E MODALITA D'USO

RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE® è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di TAXOTERE® (10 mg docetaxel/ml)

Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE® necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.
Usando una siringa graduata con ago, aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE®.
Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE®.

Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini di soluzione prediluita per mezzo di una siringa graduata con ago.
Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il più presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione perfusionale di TAXOTERE® deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

MODALITÀ DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE® devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

7. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron,
92165 Antony Cedex
Francia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/95/002/002

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

27 Novembre 1995

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

A- ETICHETTATURA

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DI
TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg e SOLVENTE

Facciata 1

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 2

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg
Concentrato per infusione
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 23,6 mg/0,59 ml

SOLVENTE per TAXOTERE®
etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 1,83 ml

Specialità soggetta a ricetta medica

Somministrare sotto il controllo di un medico specializzato nell'uso di prodotti citotossici

ATTENZIONE: E' necessario diluire utilizzando l'intero contenuto della fiala di solvente
Si vedano le accluse istruzioni per la preparazione

Flaconcini monodose - Eliminare in modo appropriato il prodotto non utilizzato
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Prodotto da:
Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

Titolare di AIC:
Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 3

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Numero di AIC: EU/1/95/002/001

Facciata 4

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Facciata 5

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Concentrato per infusione

Facciata 6

Lotto n° :
Data di scadenza:

BLISTER - TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

TAXOTERE® 20 mg

TAXOTERE®
(docetaxel) 20 mg

SOLVENTE per
TAXOTERE®

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce

Logo Rhône-Poulenc Rorer

ETICHETTE PER I FLACONCINI

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

TAXOTERE® 20 mg

TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg
Concentrato per infusione
20 mg di docetaxel in 0,5 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 23,6 mg/0,59 ml

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

SOLVENTE

SOLVENTE per TAXOTERE® 20 mg
etanolo al 13% (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 1,83 ml

Per l'uso leggere le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo Rhône-Poulenc Rorer

ETICHETTA DELL'ASTUCCIO DI TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg e SOLVENTE

Facciata 1

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

Concentrato per infusione

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 2

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg
Concentrato per infusione
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 94,4 mg/2,36 ml

SOLVENTE per TAXOTERE®
etanolo al 13 % (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 7,33 ml

Specialità soggetta a ricetta medica

Somministrare sotto il controllo di un medico specializzato nell'uso di prodotti citotossici

ATTENZIONE: E' necessario diluire utilizzando l'intero contenuto della fiala di solvente
Si vedano le accluse istruzioni per la preparazione

Flaconcini monodose - Eliminare in modo appropriato il prodotto non utilizzato
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Prodotto da:
Rhône-Poulenc Rorer
S.A.
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

Titolare di AIC:
Rhône-Poulenc Rorer

20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

Facciata 3

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg
Concentrato per infusione
Numero di AIC: EU/1/95/002/002

Facciata 4

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg
Concentrato per infusione

Facciata 5

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg
Concentrato per infusione

Facciata 6

Lotto n° : Data di scadenza:

BLISTER - TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

TAXOTERE® 80 mg

TAXOTERE®
(docetaxel) 80 mg

SOLVENTE per
TAXOTERE®

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce

Logo Rhône-Poulenc Rorer

ETICHETTE PER I FLACONCINI

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

TAXOTERE® 80 mg

TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg
Concentrato per infusione
80 mg di docetaxel in 2,0 ml di polisorbato 80 (40 mg/ml)
Volume effettivo: 94,4 mg/2,36 ml

ATTENZIONE: E' necessaria una diluizione
Si vedano le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo- Rhône-Poulenc Rorer

SOLVENTE

SOLVENTE per TAXOTERE® 80 mg
etanolo al 13% (p/p) in acqua per preparazioni iniettabili
Volume: 7,33 ml

Per l'uso leggere le istruzioni per la preparazione allegate
Conservare in frigorifero (2-8°C)
Proteggere dalla luce intensa

Logo Rhône-Poulenc Rorer

B-FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

FOGLIO ILLUSTRATIVO -TAXOTERE® (docetaxel) 20 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE® che possono essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?

Che cosa è TAXOTERE®?

Il principio attivo di TAXOTERE® è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Chi commercializza TAXOTERE®?

TAXOTERE è commercializzato da:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE®?

Il produttore di TAXOTERE è:

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER QUALE SCOPO SI USA TAXOTERE®?

TAXOTERE® è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE®?

TAXOTERE® si é dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO TAXOTERE®?

TAXOTERE® NON DOVRÀ' ESSERE USATO SE:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che é contenuto nel prodotto;
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa;
- soffrite di gravi disturbi al fegato;
- in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE®?

Prima della somministrazione di TAXOTERE® è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente.
Vi sara chiesto di assumere compresse di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE® e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE®, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso).

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE®?

TAXOTERE® vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa. L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolerà la superficie corporea in metri quadri (m^2). La dose usuale di TAXOTERE® è di 100 mg/m^2.

L'infusione vi verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

IL VOSTRO MEDICO POTRA VARIARE LA DOSE E LA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE IN RELAZIONE AGLI ESAMI DEL SANGUE, ALLE VOSTRE CONDIZIONI GENERALI E ALLA VOSTRA RISPOSTA A TAXOTERE®. SE AVETE DOMANDE IN MERITO AL TRATTAMENTO, CHIEDETE AL VOSTRO MEDICO, INFERMIERE O FARMACISTA OSPEDALIERO.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI ?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTERE®e altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE® NON deve essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE®. Se durante il trattamento doveste rimanere gravide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE®

SE AVETE INTENZIONE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA O DI ALLATTARE PARLATENE COL VOSTRO MEDICO.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE® ?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE® se non in caso di insorgenza di capogiri o se non si è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE® PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE®, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergiche caratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena; difficoltà di respiro, febbre o brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

SE DOVESSE MANIFESTARSI QUALCUNO DI QUESTI EFFETTI, CHIAMATE IMMEDIATATAMENTE IL VOSTRO MEDICO.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE®si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue);
- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare immediatamente il vostro medico;
- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in se- guito staccarsi;
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso;
- senzazione di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni o ai muscoli, debolezza;

- disturbi all' apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca;
- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale;
- ipotensione, battito cardiaco irregolare o accelerato;
- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di infusione;
- stanchezza.

VI PUÒ' CAPITARE DI AVERE UNO O PIÙ' DI QUESTI SINTOMI: ASSICURATEVI CHE IL VOSTRO MEDICO NE SIA INFORMATO.

SE DOVESSERO INSORGERE EFFETTI INDESIDERATI DIVERSI DA QUELLI DESCRITTI IN QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO, AVVISARE IL VOSTRO MEDICO.

11. QUANDO E' STATO AGGIORNATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ?

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.

For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevaimisteesta ota yhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.

Pour toute information concernant ce médicament, merci de contacter le représentant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε όπως επικοινωνήσετε με τον κατά τόπους αντιπρόσωπο της **Rhone-Poulenc Rorer S.A.**

Per ogni informazione su questa specialità medicinale, si prega di contattare il vostro rappresentante locale della Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Para qualquer informação sobre este medicamento é favor contactar o seu representante local da Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Por favor, para cualquier información sobre este medicamento contacte con su representante local de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

För vidare information om detta läkernedel, kontakta Ditt lokala ombud för Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Belgique/ Belgien/ België
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Danmark
Topstykket 12
3460 Birkerød

☎ (45) 42 81 28 88

Deutschland
Nattermannallee 1
50829 Köln

☎ (49) (0) 221 509 2046

España
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34)(1) 685 82 00

France
159 avenue Achille Peretti
92200 Neuilly sur Seine

☎ (33)(1) 40 88 84 44

Ελλάδα
Μεσογείων 290
Χολαργός 155 62
Αθήνα

☎ (30)(1) 6546222

Republic of Ireland
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353)(1) 289 8437

Italia
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39)(2) 9610 1

Luxembourg
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Nederland
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31)(020) 547 39 22

Österreich
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43)(0 222) 1 318 4060-0

Portugal
Centro Empresarial Torres de Lisboa
Rua Tomás da Fonseca, Torre A. r/c B
1600 Lisboa

☎ (351)(1) 721 55 01

Suomi/ Finland
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) (9) 0 476 3800

Sverige
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46)(0) 42 25 34 00

United Kingdom
RPR House
52 St Leonard's Road
Eastbourne,
East Sussex BN21 3YG

☎ (44)(0) 1 323 417 125

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI TAXOTERE® 20 MG CONCENTRATO PER INFUSIONE CON L'APPOSITO SOLVENTE

E' IMPORTANTE CHE LEGGIATE L'INTERA PROCEDURA PRIMA DI PREPARARE SIA LA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE® CHE LA SOLUZIONE INFUSIONALE DI TAXOTERE®.

1. FORMULAZIONE

TAXOTERE® concentrato per infusione è una soluzione chiara, viscosa, di colore giallo chiaro o marroncino, contenente 40 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80.

Il solvente di TAXOTERE® è una soluzione di etanolo al 13% p/p in acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

TAXOTERE® è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di TAXOTERE® (20 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per TAXOTERE® in blister.

I flaconcini di TAXOTERE® devono essere conservati in frigorifero e protetti dalla luce intensa.

La stabilità di TAXOTERE® 20 mg in queste condizioni è di 12 mesi.

2.1 Flaconcini di TAXOTERE® 20 mg:

- Il flaconcino di TAXOTERE® 20 mg, ha una capacità di 7 ml, e in vetro chiaro con una capsula verde rimovibile.
- Il flaconcino di TAXOTERE® 20 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
- Ogni flaconcino di TAXOTERE® 20 mg contiene 0,59 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 23,6 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE® per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita (si veda paragrafo 4) dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE® , il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 20 mg per flaconcino.

2.2 Solvente per i flaconcini di TAXOTERE® 20 mg:

- Il solvente per TAXOTERE® 20 mg è contenuto in un flaconcino di 7 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
- Il solvente per TAXOTERE® 20 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE® 20 mg contiene 1,83 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE® 20 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE 20 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE® è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE® (10 MG DI DOCETAXEL/ML)

4.1.1 Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE® necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.

4.1.2 Utilizzando una siringa graduata con ago, estrarre in asepsi **l'intero** contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE ®

4.1.3 Iniettare **l'intero** contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE ®

4.1.4 Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

4.1.5 Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).
La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

4.2 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE DA INFONDERE

4.2.1 Per ottenere **la dose richiesta** per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume **corrispondente** di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

4.2.2 Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

4.2.3 Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

4.2.4 La soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il più presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

4.2.5 Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

5. MODALITA' DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE ® devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

FOGLIO ILLUSTRATIVO - TAXOTERE® (docetaxel) 80 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE® che possono essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?

Che cosa è TAXOTERE®?

Il principio attivo di TAXOTERE® è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Chi commercializza TAXOTERE®?

TAXOTERE è commercializzato da:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE®?

Il produttore di TAXOTERE è:

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER QUALE SCOPO SI USA TAXOTERE®?

TAXOTERE® è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE®?

TAXOTERE® si é dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO TAXOTERE®?

TAXOTERE® NON DOVRÀ ESSERE USATO SE:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che é contenuto nel prodotto;
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa;
- soffrite di gravi disturbi al fegato;
- in stato di gravidanza o durante l' allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE®?

Prima della somministrazione di TAXOTERE® è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente.
Vi sara chiesto di assumere compresse di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE® e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE®, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso).

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE®?

TAXOTERE® vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa. L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolerà la superficie corporea in metri quadri (m^2). La dose usuale di TAXOTERE® è di 100 mg/m^2.

L'infusione vi verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

IL VOSTRO MEDICO POTRÀ VARIARE LA DOSE E LA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE IN RELAZIONE AGLI ESAMI DEL SANGUE, ALLE VOSTRE CONDIZIONI GENERALI E ALLA VOSTRA RISPOSTA A TAXOTERE®. SE AVETE DOMANDE IN MERITO AL TRATTAMENTO, CHIEDETE AL VOSTRO MEDICO, INFERMIERE O FARMACISTA OSPEDALIERO.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI ?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTERE®e altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE® NON deve essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contracceftive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE®. Se durante il trattamento doveste rimanere gravide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE®.

SE AVETE INTENZIONE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA O DI ALLATTARE PARLATENE COL VOSTRO MEDICO.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE® ?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE® se non in caso di insorgenza di capogiri o se non si è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE® PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE®, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergiche caratterizzate da uno o piu dei seguenti sintomi: vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena; difficoltà di respiro, febbre o brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

SE DOVESSE MANIFESTARSI QUALCUNO DI QUESTI EFFETTI, CHIAMATE IMMEDIATATAMENTE IL VOSTRO MEDICO.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE®si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue);
- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare immediatamente il vostro medico;
- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in se- guito staccarsi;
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso;
- senzazione di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni o ai muscoli, debolezza;

- disturbi all' apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca;
- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale;
- ipotensione, battito cardiaco irregolare o accelerato;
- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di infusione;
- stanchezza.

VI PUÒ' CAPITARE DI AVERE UNO O PIÙ' DI QUESTI SINTOMI: ASSICURATEVI CHE IL VOSTRO MEDICO NE SIA INFORMATO.

SE DOVESSERO INSORGERE EFFETTI INDESIDERATI DIVERSI DA QUELLI DESCRITTI IN QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO, AVVISARE IL VOSTRO MEDICO.

11. QUANDO E' STATO AGGIORNATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ?

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.

For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevaimisteesta ota yhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.

Pour toute information concernant ce médicament, merci de contacter le représentant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε οπως επικοινωνησετε με τον κατα τόπους αντιπρόσωπο της Rhone-Poulenc Rorer S.A.

Per ogni informazione su questa specialità medicinale, si prega di contattare il vostro rappresentante locale della Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Para qualquer informação sobre este medicamento é favor contactar o seu representante local da Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Por favor, para cualquier información sobre este medicamento contacte con su representante local de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

För vidare information om detta läkernedel, kontakta Ditt lokala ombud för Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Belgique/ Belgien/ België
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Danmark
Topstykket 12
3460 Birkerød

☎ (45) 42 81 28 88

Deutschland
Nattermannallee 1
50829 Köln

☎ (49) (0) 221 509 2046

España
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34)(1) 685 82 00

France
159 avenue Achille Peretti
92200 Neuilly sur Seine

☎ (33)(1) 40 88 84 44

Ελλάδα
Μεσογείων 290
Χολαργός 155 62
Αθήνα

☎ (30)(1) 6546222

Republic of Ireland
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353)(1) 289 8437

Italia
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39)(2) 9610 1

Luxembourg
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070-Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

Nederland
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31)(020) 547 39 22

Österreich
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43)(0 222) 1 318 4060-0

Portugal
Centro Empresarial Torres de Lisboa
Rua Tomás da Fonseca, Torre A, r/c B
1600 Lisboa

☎ (351)(1) 721 55 01

Suomi/ Finland
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) (9) 0 476 3800

Sverige
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46)(0) 42 25 34 00

United Kingdom
RPR House
52 St Leonard's Road
Eastbourne,
East Sussex BN21 3YG

☎ (44)(0) 1 323 417 125

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI TAXOTERE® 80 MG CONCENTRATO PER INFUSIONE CON L'APPOSITO SOLVENTE

E' IMPORTANTE CHE LEGGIATE L'INTERA PROCEDURA PRIMA DI PREPARARE SIA LA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE® CHE LA SOLUZIONE INFUSIONALE DI TAXOTERE®.

1. FORMULAZIONE

TAXOTERE® concentrato per infusione è una soluzione chiara, viscosa, di colore giallo chiaro o marroncino, contenente 40 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80.

Il solvente di TAXOTERE® è una soluzione di etanolo al 13% p/p in acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

TAXOTERE® è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di TAXOTERE® (80 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per TAXOTERE® in blister.

I flaconcini di TAXOTERE® devono essere conservati in frigorifero e protetti dalla luce intensa.

La stabilità di TAXOTERE® 80 mg in queste condizioni è di 15 mesi.

2.1 flaconcini di TAXOTERE® 80 mg:

- Il flaconcino di TAXOTERE® 80 mg, ha una capacità di 15 ml, e in vetro chiaro con una capsula rossa rimovibile.
- Il flaconcino di TAXOTERE® 80 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
- Ogni flaconcino di TAXOTERE® 80 mg contiene 2,36 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 94,4 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE® per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita (si veda paragrafo 4) dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE® , il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 80 mg per flaconcino.

2.2 Solvente per i flaconcini di TAXOTERE® 80 mg:

- Il solvente per TAXOTERE® 80 mg è contenuto in un flaconcino di 15 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
- Il solvente per TAXOTERE® 80 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE® 80 mg contiene 7,33 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE® 80 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE® 80 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE® è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE® in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE PREDILUITA DI TAXOTERE® (10 MG DI DOCETAXEL/ML)

4.1.1 Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE® necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.

4.1.2 Utilizzando una siringa graduata con ago, estrarre in asepsi **l'intero** contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE ®

4.1.3 Iniettare **l'intero** contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE ®

4.1.4 Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

4.1.5 Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).
La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel ed è stabile per 8 ore in frigorifero o a temperatura ambiente.

4.2 **PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE DA INFONDERE**

4.2.1 Per ottenere **la dose richiesta** per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume **corrispondente** di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

4.2.2 Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 240 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,9 mg/ml.

4.2.3 Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

4.2.4 La soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa il più presto possibile dopo la sua preparazione, per infusione della durata di 1 ora a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

4.2.5 Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di TAXOTERE® deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

5. MODALITA' DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE ® devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

97A0341

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(9651314) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via A. Herio, 21
◇ **L'AQUILA**
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A
◇ **LANCIANO**
LITOLIBROCARTA
Via Ferro di Cavallo, 43
◇ **PESCARA**
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V. Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ
Via Galilei (ang. via Gramsci)
◇ **SULMONA**
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonvallazione Occidentale, 10

BASILICATA

◇ **MATERA**
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69
◇ **POTENZA**
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
LIBRERIA NISTICÒ
Via A. Daniele, 27
◇ **COSENZA**
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 51/53
◇ **PALMI**
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31
◇ **REGGIO CALABRIA**
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B. Buozzi, 23/A/B/C
◇ **VIBO VALENTIA**
LIBRERIA AZZURRA
Corso V. Emanuele III

CAMPANIA

◇ **ANGRI**
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11
◇ **AVELLINO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30/32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G. Nappi, 47
◇ **BENEVENTO**
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F. Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71
◇ **CASERTA**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29/33
◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
LINEA SCUOLA S.a.s.
Via Raiola, 69/D
◇ **CAVA DEI TIRRENI**
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253
◇ **ISCHIA PORTO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo
◇ **NAPOLI**
LIBRERIA L'ATENEO
Viale Augusto, 168/170
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20/23
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA I.B.S.
Salita del Casale, 18
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA TRAMA
Piazza Cavour, 75
◇ **NOCERA INFERIORE**
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51;
◇ **POLLA**
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi
◇ **SALERNO**
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

◇ **BOLOGNA**
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
EDINFORM S.a.s.
Via Farini, 27
◇ **CARPI**
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S. Cabassi, 15
◇ **CESENA**
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5
◇ **FERRARA**
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16/18
◇ **FORLÌ**
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A. Diaz, 12
◇ **MODENA**
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Emilia, 210
◇ **PARMA**
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D
◇ **PIACENZA**
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160
◇ **RAVENNA**
LIBRERIA RINASCITA
Via IV Novembre, 7
◇ **REGGIO EMILIA**
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M
◇ **RIMINI**
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16
◇ **PORDENONE**
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A
◇ **TRIESTE**
LIBRERIA EDIZIONI LINT
Via Romagna, 30
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)
◇ **UDINE**
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

◇ **FROSINONE**
CARTOLIBRERIA LE MUSE
Via Marittima, 15
◇ **LATINA**
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto, 28/30
◇ **RIETI**
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8
◇ **ROMA**
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G. Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA GABRIELE MARIA GRAZIA
c/o Pretura Civile, piazzale Clodio
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S. Maria Maggiore, 121
CARTOLIBRERIA MASSACCESI
Viale Manzoni, 53/C-D
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68/70
◇ **SORA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4
◇ **TIVOLI**
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10
◇ **VITERBO**
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5
LIBRERIA "AR"
Palazzo Uffici Finanziari - Pietrare

LIGURIA

◇ **CHIAVARI**
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N.S. dell'Orto, 37/38
◇ **GENOVA**
LIBRERIA GIURIDICA BALDARO
Via XII Ottobre, 172/R
◇ **IMPERIA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Viale Matteotti, 43/A-45
◇ **LA SPEZIA**
CARTOLIBRERIA CENTRALE
Via dei Colli, 5

LOMBARDIA

◇ **BERGAMO**
LIBRERIA ANTICA E MODERNA
LORENZELLI
Viale Giovanni XXIII, 74
◇ **BRESCIA**
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13
◇ **BRESSO**
CARTOLIBRERIA CORRIDONI
Via Corrdoni, 11
◇ **BUSTO ARSIZIO**
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4
◇ **COMO**
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15
NANI LIBRI E CARTE
Via Cairoli, 14
◇ **CREMONA**
LIBRERIA DEL CONVEGNO
Corso Campi, 72
◇ **GALLARATE**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Piazza Risorgimento, 10
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8
◇ **LECCO**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Corso Mart. Liberazione, 100/A
◇ **LODI**
LA LIBRERIA S.a.s.
Via Defendente, 32
◇ **MANTOVA**
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32
◇ **MILANO**
LIBRERIA CONCESSIONARIA
IPZS-CALABRESE
Galleria V. Emanuele II, 15
◇ **MONZA**
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4
◇ **SONDRIO**
LIBRERIA MAC
Via Caimi, 14

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4/5/6

◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8

◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6

◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34

◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Viale De Gasperi, 22

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81/83
LIBRERIA GIURIDICA DI.E.M.
Via Capriglione, 42-44

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE ICAP
Via Vittorio Emanuele, 19

◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122

◇ **ASTI**
LIBRERIA BORELLI
Corso V. Alfieri, 364

◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14

◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10

◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32

◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17

◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V. Emanuele, 16

◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P. Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16

◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Piazza Vittoria, 4

◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14

◇ **FOGGIA**
LIBRERIA ANTONIO PATIERNO
Via Dante, 21

◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30

◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126

◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24

◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F.LLI DESSÌ
Corso V. Emanuele, 30/32

◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19

◇ **SASSARI**
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11

SICILIA

◇ **ACIREALE**
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194
LIBRERIA S.G.C. ESSEGICI S.a.s.
Via Caronda, 8/10

◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17

◇ **ALCAMO**
LIBRERIA PIPITONE
Viale Europa, 61

◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111

◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q. Sella, 106/108

◇ **CATANIA**
LIBRERIA ARLIA
Via Vittorio Emanuele, 62
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F. Riso, 56

◇ **ENNA**
LIBRERIA BUSCEMI
Piazza Vittorio Emanuele, 19

◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132/134

◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55

◇ **PALERMO**
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA MERCURIO LI.CA.M.
Piazza S. G. Bosco, 3
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Piazza V. E. Orlando, 15/19
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FLACCOVIO DARIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225

◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259

◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42

◇ **FIRENZE**
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84/86 R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22 R
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46 R

◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA S.n.c.
Via Mille, 6/A

◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23/27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B

◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S. Paolino, 45/47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37

◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19

◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13

◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macallè, 37

◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25

◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via Terme, 5/7

◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **BOLZANO**
LIBRERIA EUROPA
Corso Italia, 6

◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41

◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53

◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **CONEGLIANO**
CARTOLERIA CANOVA
Corso Mazzini, 7

◇ **PADOVA**
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114

◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2

◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31

◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI I.P.Z.S.
S. Marco 1893/B - Campo S. Fantin
LIBRERIA GOLDONI
Via S. Marco 4742/43

◇ **VERONA**
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G. Carducci, 44
LIBRERIA L.E.G.I.S.
Via Adigetto, 43

◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11